

COMPOSITION FOR PERCUTANEOUS ABSORPTION PHARMACEUTICAL PREPARATION

Publication number: JP6048962
Publication date: 1994-02-22
Inventor: SEKI TOSHINOBU, MORIMOTO KAZUTOSHI, SUGIBAYASHI KENJI
Applicant: MORIMOTO KAZUTOSHI
Classification:
International: A61K31/485, A61K47/10, A61K47/44, A61P25/04, A61K31/485, A61K47/10, A61K47/44, A61P25/00, (IPC1-7): A61K47/44, A61K31/485, A61K47/10
European:
Application number: JP19910277697-19911024
Priority number(s): JP19910277697 19911024

[Report a data error here.](#)**Abstract of JP6048962**

PURPOSE: To obtain a composition for a percutaneous absorption pharmaceutical preparation, capable of providing a sufficient permeation rate of an analgesic agent and the persistence of blood level thereof in a dose equal to that of a parenteral injection or an oral agent. CONSTITUTION: The composition for a percutaneous absorption pharmaceutical preparation comprises a percutaneous absorbefacient composed of a narcotic and/or a nonnarcotic analgesic agent, terpenes and/or an essential oil, a percutaneous absorbefacient assistant composed of a 2-5C alcohol and water and a percutaneous absorption sustaining agent composed of one or two or more of 2-5C glycols, glycerol and polymers of the 2-5C glycols.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-48962

(43)公開日 平成6年(1994)2月22日

(51)Int.Cl.⁵
A 61 K 47/44
31/485
47/10

識別記号
E 7433-4C
AAH
E 7433-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数1(全12頁)

(21)出願番号 特願平3-277697

(22)出願日 平成3年(1991)10月24日

(71)出願人 591080656

森本 雅恵

埼玉県坂戸市西坂戸4丁目7番22号

(72)発明者 関 俊暢

埼玉県入間郡毛呂山町大字長瀬字蟹沢1204

番地16号

(72)発明者 森本 雅恵

埼玉県坂戸市西坂戸4丁目7番22号

(72)発明者 杉林 堅次

埼玉県坂戸市西坂戸4丁目9番22号

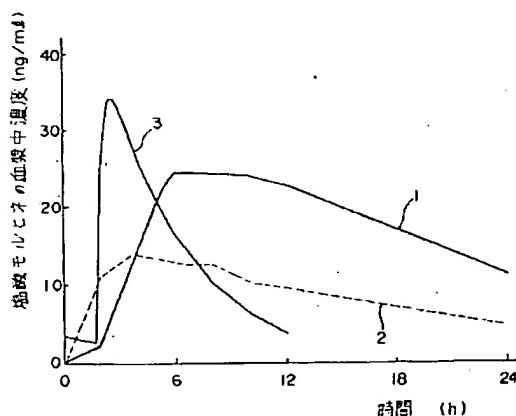
(74)代理人 弁理士 江崎 光史 (外3名)

(54)【発明の名称】 経皮吸収製剤用組成物

(57)【要約】

【目的】 注射剤または経口剤と同等の投与量で鎮痛剤の十分な透過速度と血中濃度の持続を得ることができる経皮吸収製剤用組成物を提供する。

【構成】 麻薬性および/または非麻薬性鎮痛剤、テルペン類および/または精油からなる経皮吸収促進剤、2~5個の炭素原子数を有するアルコールと水からなる経皮吸収促進剤、および2~5個の炭素原子数を有するグリコール、グリセリンおよび2~5個の炭素原子数を有するグリコールの重合物のうちの1種または2種以上からなる経皮吸収持続化剤を含有する、経皮吸収製剤用組成物。



1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 麻薬性および／または非麻薬性鎮痛剤、テルペン類および／または精油からなる経皮吸収促進剤、2～5個の炭素原子数を有するアルコールと水とかなる経皮吸収促進助剤、および2～5個の炭素原子数を有するグリコール、グリセリンおよび2～5個の炭素原子数を有するグリコールの重合物のうちの1種または2種以上からなる経皮吸収持続化剤を含有することを特徴とする経皮吸収製剤用組成物。

【発明の詳細な説明】

10

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は麻薬性および／または非麻薬性鎮痛剤の経皮吸収製剤用組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来、麻薬性または非麻薬性鎮痛剤は、癌やその他の病気または外傷等に伴う疼痛および手術を施す場合の痛みを緩和するのを目的として経口剤または注射剤の形で投与されていた。

【0003】 しかしながら、経口剤による投与は、胃腸障害を起こすことがあり、また、内服が不可能な患者には採用できない。さらに、モルヒネのような作用時間の短い薬物においては、それを徐放化させて作用時間を引き延ばすための製剤的な工夫も試みられているが、消化器内で薬物の移行性や滞留性を制御するのは容易でなく、血中で必要な薬物濃度を持続させるには限界がある。一方、注射剤による投与は、内服が不可能な患者に対しても適用できるという利点を有するが、その投与には、一般に医師や看護婦を必要とするため在宅治療に適してなく、また、投与時には患者に苦痛を与えるという欠点を有し、特にモルヒネのような作用時間の短い薬物の場合には、投与頻度が大きくなつて、その苦痛が増大するという問題がある。

【0004】 そこでこれらの投与方法の代わりに、皮膚を投与経路として、化学的および物理的に制御された速度で患者の体内に薬物を投与する経皮吸収型の製剤が近年注目されるようになって、塩酸モルヒネのような鎮痛剤を経皮吸収製剤とするための組成物が開発されている（特願平2-811800号）。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 この経皮吸収製剤用組成物は、テルペン類および／または精油からなる経皮吸収促進剤、1～5個の炭素原子数を有する低級アルコールと水または2～5個の炭素原子数を有する低級グリコールおよび鎮痛剤を含有するものであるが、この経皮吸収製剤用組成物を用いて経皮吸収製剤の形で鎮痛剤を投与する場合、十分な薬効発現に必要な薬物の皮膚透過速度および薬物血中濃度の持続を得るために、注射剤または経口剤として投与する場合と比べて多量の鎮痛剤を必要とする。

【0006】 そこで、注射剤または経口剤と同等の投与

30

40

量で、所望の薬効発現に必要な薬物の透過速度と血中濃度の持続を達成できる経皮吸収製剤用組成物の開発が望まれている。

【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明者は、上述の状況に鑑みて種々研究を重ねた結果、従来の前記経皮吸収製剤用組成物においては、水または2～5個の炭素原子数を有するグリコールのいずれか一方が使用されているが、水と、2～5個の炭素原子数を有するグリコール、グリセリンおよび2～5個の炭素原子数を有するグリコールの重合物のうちの1種または2種以上と併用すると、鎮痛剤の透過速度が増大するとともに、その血中濃度が長時間にわたって高水準に維持され、注射剤または経口剤と同程度の投与量であっても、十分な薬効発現が期待できることを見出した。

【0008】 本発明は、上記知見に基づいて発明されたもので、注射剤または経口剤と同等の投与量で鎮痛剤の十分な透過速度と血中濃度の持続を得ることができる経皮吸収製剤用組成物を提供することを目的とし、麻薬性および／または非麻薬性鎮痛剤、テルペン類および／または精油からなる経皮吸収促進剤、2～5個の炭素原子数を有するアルコールと水とかなる経皮吸収促進助剤、および2～5個の炭素原子数を有するグリコール、グリセリンおよび2～5個の炭素原子数を有するグリコールの重合物のうちの1種または2種以上からなる経皮吸収持続化剤を含有する経皮吸収製剤用組成物に係るものである。

【0009】 本発明では、例えば、塩酸モルヒネ、塩酸エチルモルヒネ、硫酸モルヒネ、塩酸コカイン、塩酸ペチジン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、クエン酸フェンタニール、スフェンタニールまたは塩酸メペリジンのような麻薬性鎮痛剤、あるいは臭化水素酸塩エピタゾシン、塩酸ブレノルフェインまたは酒石酸プロトファノールのような非麻薬性鎮痛剤が使用される。また、これらの塩基を使用することもできる。本発明の組成物中における鎮痛剤の配合量は、一般に本組成物1gあたり1～100mg、好ましくは3～50mg、特に10～20mgである。

【0010】 経皮吸収促進剤としては、テルペン類、例えば、リモネンのような炭化水素系モノテルペン類、1-メントール、テルピネオール、ボルネオールのようなモノテルペンアルコール、シトラールのようなモノテルペンアルデヒド、ヨノンのようなモノテルベンケトン、シネオールのようなその他のモノテルベン類、あるいはこれらのテルベン類を主成分とするハッカ油、ペパーミント油、ユーカリ油のような精油が使用される。経皮吸収促進剤の配合量は、一般に組成物1gあたり10～300mg、好ましくは10～150mg、特に30～80mgである。

【0011】 経皮吸収促進助剤としては2～5個の炭素

3

原子数を有するアルコールと水とが併用され、そしてこのアルコールとしては、薬学的に容認できるすべてのアルコールを使用することができ、例えば、エタノールまたはイソプロピルアルコールが使用される。このアルコールの配合量は、一般に組成物1gあたり30~600mg、好ましくは50~400mg、特に100~300mgであり、一方水の配合量は、一般に組成物1gあたり100~700mg、好ましくは300~600mg、特に400~500mgである。上記アルコールと水との配合割合（重量比）は一般に1:6~2:1であり、好ましくは1:2である。

【0012】経皮吸収持続化剤として用いられる、2~5個の炭素原子数を有するグリコールとしては、薬学的に容認できるすべてのグリコールを使用することができ、例えば、エチレングリコール、プロピレングリコールまたは1, 3-ブチレングリコールが使用されるが、1, 3-ブチレングリコールが特に好ましい。経皮吸収持続化剤として用いられる2~5個の炭素原子数を有するグリコールの重合物としては、薬学的に容認できるすべてのグリコール重合物を使用することができ、例えば、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール

| | |
|-------------------------------------|--------------|
| 麻薬性および／または非麻薬性鎮痛剤 | 10~20 mg/g |
| 経皮吸収促進剤 | 30~50 mg/g |
| アルコール | 100~300mg/g |
| 水 | 300~500mg/g |
| グリコール、グリセリンおよびグリコール重合物のうちの1種または2種以上 | 200~400mg/g。 |

【0017】本発明による経皮吸収製剤用組成物は、例えば、麻薬性および／または非麻薬性鎮痛剤を、経皮吸収促進剤、アルコール、水、ならびに、グリコール、グリセリンおよびグリコール重合物のうちの1種または2種以上からなる混合物に添加し、攪拌して溶解させることによって製造される。

【0018】

【実施例】次いで、以下の実施例を参照して本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は勿論これらの実施例に限定されない。

4

*ルが使用されるが、ポリエチレングリコールが特に好ましい。その分子量は、一般に400~1,000,000である。これらのグリコール、グリセリンおよびグリコール重合物の配合量は、一般に組成物1gあたり50~600mgであり、好ましくは100~500mgであり、特に200~400mgである。

【0013】これらの鎮痛剤、経皮吸収促進剤、アルコール、グリコールおよびグリコールの重合物はいずれも、単独で、あるいは2種以上合わせて用いることができる。

【0014】本発明の組成物から製造される経皮吸収製剤の剤形としては、例えば、液剤、パップ剤、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤またはテープ剤が好ましい。これらの製剤は、本発明による経皮吸収製剤用組成物と、製造する剤形に必要な材料、基剤および／または添加剤とを組み合わせ、そして従来の製剤法によって製造することができる。

【0015】本発明による経皮吸収製剤用組成物の代表的な組成を示すと以下の通りである。

【0016】

【0019】実施例1
表1に示される組成を有する本発明試料1ならびに比較試料1および2をそれぞれ調製し、ついでこれらの試料0.1gをそれぞれシリコーンゴム製容器に入れ、試料露出面をポリプロピレン不織布で覆うことによってリザーバー型製剤を製造した後、これらの製剤を用いて以下の実験を遂行した。
【0020】
【表1】

表1

| 成 分 | 本発明試料 | 比較試料 | 比較試料 |
|----------------|-------|------|------|
| | 1 | 1 | 2 |
| 塩酸モルヒネ | 1 | 1 | 1 |
| 1-メントール | 4 | 0 | 5 |
| エタノール | 3 0 | 0 | 4 0 |
| 水 | 4 2 | 9 9 | 5 4 |
| 1, 3-ブチレングリコール | 2 0 | 0 | 0 |
| ポリエチレングリコール | 3 | 0 | 0 |

(単位: w%)

【0021】外科手術時に摘出して凍結保存したヒト胸部皮膚を、縦型拡散セル（有効透過面積1cm²）に挟み、真皮側セル（下部セル）に水4.5mlを入れて37℃に保った。次いで、角質層側セル（上部セル）に、上記各製剤0.1g（1cm²）をそれぞれ別々に適用して、角質層側から真皮側に透過した塩酸モルヒネの量（全量）を経時的に測定した。その結果を表2、表3、表4および図1に示す。

30

【0022】表2は、透過した塩酸モルヒネの累積量を表し、表3は塩酸モルヒネの皮膚透過速度を表し、表4は皮膚透過速度からコンボリーション法を用いて計算した製剤30cm²（製剤中の塩酸モルヒネ量：30mg）適用時の塩酸モルヒネのヒト血漿中濃度を示す。

【0023】

【表2】

7
表2

| 経過時間 (時間) | 本発明試料 | 比較試料 1 | 比較試料 2 |
|--------------|-------|-----------|-----------|
| | 1 | 1 | 2 |
| 1 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 3 | 1 | 20 |
| 3 | 15 | 2 | 38 |
| 4 | 34 | 3 | 58 |
| 6 | 92 | 6 | 88 |
| 8 | 140 | 13 | 114 |
| 10 | 183 | 17 | 135 |
| 12 | 225 | 21 | 153 |
| 24 | 379 | 32 | 267 |

(単位: $\mu g/cm^2$)

【0024】

【表3】

9

10

表3

| 経過時間 (時間) | 本発明試料 | 比較試料 | 比較試料 |
|--------------|-------|------|------|
| | 1 | 1 | 2 |
| 0.5 | 0 | 0 | 0 |
| 1.5 | 3 | 1 | 20 |
| 2.5 | 12 | 1 | 18 |
| 3.5 | 19 | 1 | 20 |
| 5 | 29 | 2 | 15 |
| 7 | 24 | 4 | 13 |
| 9 | 22 | 2 | 11 |
| 11 | 21 | 2 | 9 |
| 18 | 13 | 1 | 10 |

(単位: $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)

【0025】

【表4】

30

11

12

表4

| 経過時間 (時間) | 本発明試料 1 | 比較試料 2 |
|--------------|------------|-----------|
| 2 | 2.1 | 11.0 |
| 4 | 13.8 | 13.8 |
| 6 | 24.2 | 12.6 |
| 8 | 24.0 | 12.5 |
| 10 | 23.7 | 10.2 |
| 12 | 22.8 | 9.6 |
| 24 | 11.0 | 4.7 |

(単位: ng/m1)

【0026】表2および表3に示される結果から明らかなように、本発明試料1を用いると、鎮痛剤の高い皮膚*

*透過速度が得られることがわかる。

【0027】また、表4に示される結果から明らかに、比較試料2では、鎮痛剤の有効血漿中濃度(塩酸モルヒネの場合、10~25ng/ml)は僅かに10時間しか持続しなかったのに対し、本発明試料1によれば、それがほぼ24時間にわたって持続することがわかる。

【0028】図1には、本発明試料1および比較試料2について得られた表4に示される結果と、既存の硫酸モルヒネ経口剤であるMSコンチン錠を、硫酸モルヒネ量に換算して30mgに相当する量で経口投与した場合のモルヒネのヒト血漿中濃度の予想曲線(「MSコンチン錠インタビューフォーム」、塩野義製薬(株)、昭和63年12月、より引用)を示した。

【0029】図1から明らかなように、本発明試料1は、比較試料2およびMSコンチン錠のいずれよりも、モルヒネの高い血漿濃度を長時間持続できることがわかる。

【0030】実施例2

表5に示される組成を有する本発明試料2および3ならびに比較試料3をそれぞれ調製し、実施例1と同様の実験を遂行した。但し、ヒト胸部皮膚の代わりにヘアレスラット腹部摘出皮膚を用いた。結果を表6に示す。

【0031】

【表5】

表5

| 成 分 | 本発明試料 | 本発明試料 | 比較試料 |
|----------------|-------|-------|------|
| | 2 | 3 | 3 |
| 塩酸モルヒネ | 1 | 1 | 1 |
| 1-メントール | 5 | 5 | 5 |
| エタノール | 30 | 30 | 30 |
| 水 | 34 | 34 | 64 |
| 1, 3-ブチレングリコール | 30 | 0 | 0 |
| ポリエチレングリコール | 0 | 30 | 0 |

(単位: w%)

【0032】

【表6】

13

表6

14

| 経過時間 (時間) | 本発明試料 2 | 本発明試料 3 | 比較試料 3 |
|--------------|------------|------------|-----------|
| 2 | 18 | 7 | 107 |
| 4 | 268 | 164 | 262 |
| 6 | 619 | 384 | 316 |
| 8 | 1057 | 562 | 342 |
| 10 | 1453 | 751 | 356 |

(単位: $\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

【0033】表6に示される結果から明らかなように、本発明試料2および3は、比較試料3よりも、鎮痛剤の高い皮膚透過速度を長時間持続できることがわかる。

*びに比較試料4をそれぞれ調製し、実施例1と同様の実験を遂行した。但し、ヒト胸部皮膚の代わりにヘアレスラット腹部摘出皮膚を用いた。結果を表8に示す。

【0034】実施例3

表7に示される組成を有する本発明試料4および5なら*

表7

【0035】

【表7】

| 成 分 | 本発明試料 4 | 本発明試料 5 | 比較試料 4 |
|------------|------------|------------|-----------|
| 塩酸モルヒネ | 1 | 1 | 1 |
| 1-メントール | 5 | 5 | 5 |
| エタノール | 30 | 30 | 30 |
| 水 | 34 | 34 | 64 |
| プロピレングリコール | 30 | 0 | 0 |
| グリセリン | 0 | 30 | 0 |

(単位: w%)

【0036】

【表8】

表8

| 経過時間 (時間) | 本発明試料 4 | 本発明試料 5 | 比較試料 4 |
|--------------|------------|------------|-----------|
| 2 | 18 | 186 | 107 |
| 4 | 268 | 453 | 262 |
| 6 | 605 | 715 | 316 |
| 8 | 924 | 930 | 342 |
| 10 | 1215 | 1200 | 356 |

(単位: $\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

【0037】表8に示される結果から明らかなように、皮膚吸収持続化剤として1, 3-ブチレングリコールの代わりにプロピレングリコールまたはグリセリンを用いても、鎮痛剤の高い皮膚透過速度が得られることがわかる。

【0038】実施例4

表9

表9に示される組成を有する本発明試料6および7をそれぞれ調製し、実施例1と同様の実験を遂行した。但し、ヒト胸部皮膚の代わりにヘアレスラット腹部摘出皮膚を用いた。結果を表10に示す。

【0039】

【表9】

| 成 分 | 本発明試料 6 | 本発明試料 7 |
|----------------|------------|------------|
| 塩酸モルヒネ | 1 | 1 |
| 1-メントール | 5 | 5 |
| エタノール | 30 | 0 |
| イソプロパノール | 0 | 30 |
| 水 | 41 | 41 |
| 1, 3-ブチレングリコール | 20 | 20 |
| ポリエチレングリコール | 3 | 3 |

(単位: w%)

17

【0040】

【表10】

表10

| 経過時間 (時間) | 本発明試料 6 | 本発明試料 7 |
|--------------|------------|------------|
| 2 | 9 9 | 4 3 |
| 4 | 4 0 3 | 3 7 2 |
| 6 | 6 1 3 | 7 3 9 |
| 8 | 8 1 5 | 9 9 9 |
| 10 | 9 8 4 | 1 1 9 0 |

(単位: $\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

*

表11

* 【0041】表10に示される結果から明らかのように、アルコールとしてイソプロパノールを用いても、鎮痛剤の高い皮膚透過速度が得られることがわかる。

【0042】実施例5

表11に示される組成を有する本発明試料8および比較試料2をそれぞれ調製し、実施例1と同様にしてリザーバー型製剤を製造し、これらの製剤を用いて以下の実験を遂行した。

【0043】ウサギ背部の一部を除毛し、除毛24時間

10 経過後に除毛されたウサギ背部皮膚に上記各製剤0.1g(1cm²)を適用した。適用24時間後、製剤を剥がし、皮膚の紅斑および浮腫の程度を、製剤を剥がした直後、24時間後そして48時間後の3回、表12に従って判定した。判定した紅斑および浮腫に関する評点を加算し皮膚刺激指数とした。結果を表13に示す。

【0044】

【表11】

20

表11

| 成 分 | 本発明試料 | 比較試料 |
|----------------|-------|------|
| | 8 | 2 |
| 塩酸モルヒネ | 1 | 1 |
| 1-メントール | 4 | 5 |
| エタノール | 2 0 | 4 0 |
| 水 | 4 4 | 5 4 |
| 1, 3-ブチレングリコール | 3 1 | 0 |

(単位: w%)

【0045】

【表12】

19
表12

20

| 紅斑の程度 | 評 点 | 浮腫の程度 | 評 点 |
|--------|-----|--------|-----|
| なし | 0 | なし | 0 |
| 軽度の紅斑 | 1 | 軽度の浮腫 | 1 |
| 明らかな紅斑 | 2 | 明らかな浮腫 | 2 |
| 中程度の紅斑 | 3 | 中程度の浮腫 | 3 |
| 強い紅斑 | 4 | 強い浮腫 | 4 |

【0046】

【表13】

表13

20

| 時間 | 本発明試料 8 | 比較試料 2 |
|--------|------------|-----------|
| 剥がした直後 | 1. 3 | 4. 0 |
| 24時間後 | 1. 3 | 4. 0 |
| 48時間後 | 0. 7 | 3. 3 |

【0047】表13に示される結果から明らかなように、本発明試料8および比較試料2と比べて皮膚に対する刺激性が弱いことがわかる。

【0048】さらに、これらの試料におけるエタノールの皮膚透過速度を、ヒト胸部皮膚を用いて測定した。具体的には、塩酸モルヒネ透過速度の測定方法に準じて、縦型拡散セルを用い、角質層側から真皮側に透過したエタノールの量を経時的に測定した。結果を表14に示す。

【0049】

【表14】

30

| 経過時間 (時間) | 本発明試料 8 | 比較試料 2 |
|--------------|------------|-----------|
| 0. 5 | 2. 3 | 10. 0 |
| 1. 5 | 4. 3 | 8. 6 |
| 2. 5 | 4. 5 | 7. 1 |
| 3. 5 | 3. 9 | 6. 4 |
| 5. 0 | 2. 9 | 3. 0 |
| 7. 0 | 2. 0 | 3. 0 |
| 9. 0 | 1. 3 | 0. 5 |

(単位： $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)

【0050】表14に示される結果から明らかなように、本発明試料8は、比較試料2と比べてエタノール皮膚透過速度が小さいことがわかる。

【0051】これらの結果から、本発明組成物においては、エタノール皮膚透過速度が小さく、このため皮膚に対する刺激性も小さいと考えられる。

【0052】一般に、エタノール皮膚透過速度は、薬物の皮膚透過速度に関係し、エタノール皮膚透過速度が小さいと薬物の皮膚透過速度も小さくなると考えられている。本発明において、皮膚吸収持続化剤の添加により鎮

21

痛剤の皮膚透過速度を減少させることなくエタノール皮膚透過速度を抑制できたことは驚くべきことである。

【0053】

【発明の効果】以上述べた説明から明らかのように、本発明によれば、注射剤または経口剤と同等の適用量で薬効発現に必要な透過速度と血中濃度の持続を得ることができる経皮吸収薬剤用組成物が提供され、したがって鎮痛剤の使用量が節減される。また、本発明による組成物は皮膚に対する刺激性は小さいため、本組成物を用いた

22

経皮吸収薬剤は長時間皮膚に適用することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 塩酸モルヒネのヒト血漿中濃度の経時的変化を示すグラフである。

【符号の説明】

- 1 本発明試料1を用いた場合のグラフ
- 2 比較試料2を用いた場合のグラフ
- 3 M Sコンチン錠を用いた場合のグラフ

【図1】

